

Übersichten

Pathologie 2017 · 38:21–29

DOI 10.1007/s00292-017-0265-1

Online publiziert: 17. Januar 2017

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Redaktion

H. A. Baba, Essen



CrossMark

K. Ohlendieck¹ · D. Swandulla²¹ Muscle Biology Laboratory, Department of Biology, Maynooth University, National University of Ireland, Maynooth, Co. Kildare, Irland² Institut für Physiologie 2, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Molekulare Pathogenese der Fibrose bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Pathophysiologische Rolle der Myofibrose

Das am häufigsten im menschlichen Körper auftretende Protein ist das Kollagen. Die Vielzahl an Genen, welche verschiedene Formen von Kollagen exprimieren und die Fülle von Isoformkombinationen bilden die molekulare Basis einer hochkomplexen Proteinfamilie dieser extrazellulären Komponenten. Die hohe Abundanz und ausgeprägte Komplexität der Kollagene unterstreicht die strukturelle Bedeutung des Bindegewebes

und der extrazellulären Matrix [1]. Genetische Muskelerkrankungen mit primären Defekten in spezifischen Kollagenen sind die Bethlem-Myopathie und die kongenitale Muskeldystrophie Typ Ulrich mit einer spezifischen Defizienz im Kollagen VI [2]. Im Gegensatz zum genetisch verursachten Verlust von Kollagen bei der kongenitalen Muskeldystrophie [3] kann bei einer progredienten Muskelschädigung die pathobiochemische Akkumulation dieses extrazellulären Proteins eine reaktive Myofibrose verursachen [4]. Es ist noch unklar, ob die Ausbreitung

des Bindegewebes bei progressiven Muskeldegenerationen als eine weitgehend unregulierte Begleiterscheinung auftritt oder aktiv mithilfe von Signalmolekülen gesteuert wird. Die Ablagerungen von Kollagenmolekülen und anderen extrazellulären Komponenten sind möglicherweise eine relativ unspezifische Adaptation bei zellulärer Schädigung. Die gesteigerte Synthese von Kollagen dient dabei der allgemeinen Verhinderung eines Volumenverlustes im Gewebeverband. Dabei spielt die Proliferation von Myofi-

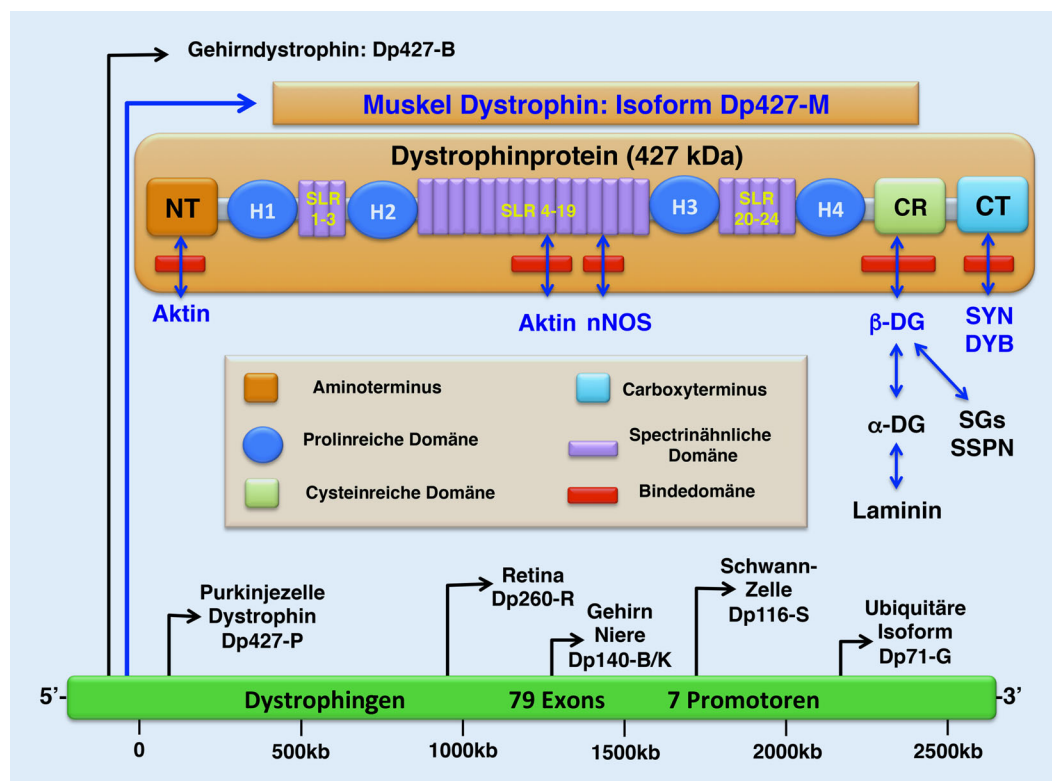


Abb. 1 ◀ Schematische Übersicht des Dystrophingens, der unterschiedlichen Promotortypen und der gewebespezifischen Dystrophinisoformen. Aminoterminal (NT), zentral-liegende spektrinähnliche Domänenstrukturen (SLR1-3, SLR4-19, SLR20-24), cysteine-reiche Domäne (CR), Carboxyterminal (CT), proline-reiche und relativ bewegliche Zonen (H1–H4), Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS), dystrophinassoziierte Proteine α/β -Dystroglykan (α/β -DG), Laminin, Syntrophin (SYN), Dystrobrevin (DYG), Sarkospan (SSPN), Sarkoglykane (SGs)

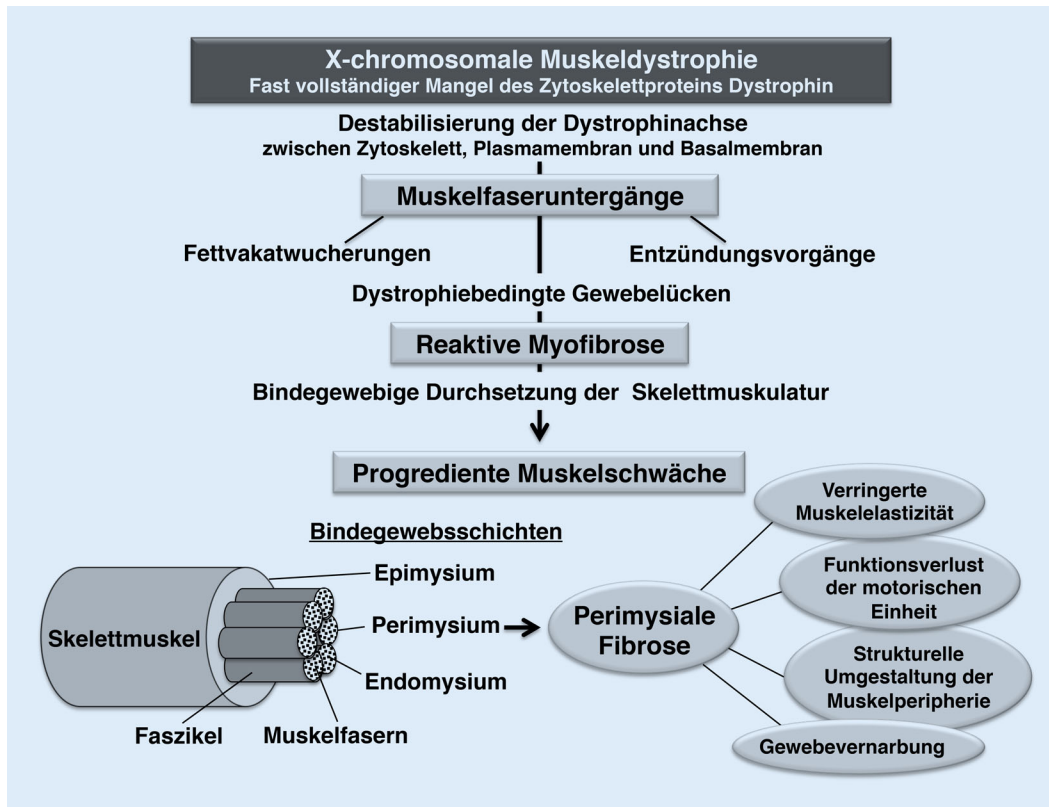


Abb. 2 ◀ Übersicht über die vielschichtigen Lagen der extrazellulären Matrix im Skelettmuskel und über die pathophysiologischen Sekundäreffekte von Dystrophinmangel auf das Skelettmuskelgewebe

broblasten eine entscheidende Rolle bei neuromuskulären Erkrankungen [4].

Neue molekulare Erkenntnisse weisen auf eine umgestaltende Rolle spezifischer Botenstoffe [5] und Proteinmodifizierungen [6] hin, welche die Fibrose im Muskelgewebe aktiv zu beeinflussen scheinen [4]. Sekundäre myofibrotische Veränderungen sind besonders auffällig bei der X-chromosomalen Muskeldystrophie. In späten Stadien der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne kommt es zu einer bindegewebigen Durchsetzung der Skelettmuskulatur und des Herzens und als Folge von Muskelfaseruntergängen zum Ersatz durch Binde- und Fettgewebe [7]. Die direkte Korrelation zwischen Muskelschwäche und endomysialer Fibrose [8] macht Kollagenansammlungen im dystrophischen Skelettmuskel zu einem wichtigen pathologisch-anatomischen Anzeichen der Dystrophinopathie [9]. Im Zusammenspiel mit Muskelfaserdegeneration, Entzündungsvorgängen, oxidativem Stress und spezifischen Störungen der Kalziumhomöostase kommt es durch Kollagenablagerungen zur Ausbildung von Muskelschwund und Fibrosierung

und zu einer daraus resultierenden stark progressiven Muskelschwäche.

Da die pathophysiologischen Mechanismen der Myofibrose auf komplexen sekundären Veränderungen im Skelettmuskel beruhen, bedarf es geeigneter Hochdurchsatzanalysen, um die fibrosespezifischen Veränderungen auf molekularer Ebene zu bestimmen. Die vergleichende Proteomanalyse eignet sich hierfür hervorragend. Mit ihr kann eine systematische Bestimmung von pathobiochemischen Abweichungen bei der zeitlichen Abfolge der Expression von Matrixproteinen, wie sie bei der Muskeldystrophie beobachtet wird, durchgeführt werden [10].

Molekulare Pathogenese der Dystrophinopathie

Das größte identifizierte Gen im menschlichen Genom ist das 2,4 Mio. Basenpaare umfassende *Dmd*-Gen mit 79 Exons. Mehrere Promotoren ermöglichen die Synthese verschiedener Dystrophinisoformen. Die 3 vollständigen Proteinvarianten werden mithilfe von speziellen Gehirn-, Purkinjezell- und Muskelpro-

motoren synthetisiert. Die Produktion kleinerer Dystrophinisoformen basiert auf den Retina-, Gehirn-/Nieren-, Schwannzellen- und Ubiquitärpromotortypen [11]. Die Existenz von mehreren Promotoren führt somit zur Synthese von mindestens 7 primären Dystrophinisoformen (Dp427-B im Gehirn, Dp427-M im Skelettmuskel und Herzen, Dp427-P in Purkinjezellen, Dp260-R in der Retina, Dp140-B/K in Gehirn und Niere, Dp116-S in Schwann-Zellen und ubiquitäres Dp71-G im Gehirn und anderen Geweben) sowie weiteren verkürzten Dystrophinmolekülen durch alternatives Spleißen (Abb. 1). Für die X-chromosomale Muskeldystrophie ist das im Zytoskelett des Skelettmuskels und Herzens auftretende Dystrophin mit einem relativen Molekulargewicht von 427 kDa von besonderer Bedeutung. Durch die extreme Größe und komplexe Exon-Intron-Struktur ist das Dystrophin anfällig für primäre Defekte. Die X-gebundene Muskeldystrophie ist assoziiert mit (i) größeren Deletionen in einem oder mehreren Exons mit Verschiebung des Leserasters, (ii) verschiedenen Arten von Punktmutatio-

nen (Nonsensemutationen, Splice-Site-Mutationen, partielle Insertionen, partielle Deletionen, Missensemutationen) oder (iii) größeren Duplikationen in einem oder mehreren Exons. Diese genetischen Veränderungen resultieren gewöhnlich in der Bildung von mangelhaften Dystrophinmolekülen. Verkürzte, funktionslose und abnormale Dystrophinvarianten werden normalerweise schnell abgebaut und führen damit zu einem fast vollständigen Fehlen dieses essenziellen Strukturproteins im Membranzytoskelett des Skelettmuskels und Herzens.

Das vollständige Dystrophinmolekül im Muskel zeichnet sich durch 4 molekulare Hauptdomänen aus. Diese bestehen aus dem Aminoterminus (NT), der zentralen und langen spektrinähnlichen Domänenstruktur (SLR1-3, SLR4-19, SLR20-24), der cysteinreichen Domäne (CR) und dem Carboxyterminus (CT). Innerhalb des Moleküls befinden sich 4 prolinreiche und relativ bewegliche Zonen (H1-H4). Kontaktstellen zur Interaktion mit Aktinfilamenten und dem Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) sowie den dystrophinassoziierten Proteinen β -Dystroglykan (β -DG), Syntrophin (SYN) und Dystrobrevin (DYB) existieren im Dp427-Molekül (**Abb. 1**). Andere dystrophinassoziierte Proteine sind das α -Dystroglykan (α -DG), das Sarkospan (SSPN) und die Sarkoglykane ($\alpha/\beta/\gamma/\delta$ -SGs). Durch die enge Bindung von Dystrophin an Aktin und die spezifischen Interaktionen

zwischen Laminin und dem Dystroglykankomplex kommt es zur indirekten Kopplung zwischen dem Membranzytoskelett, der Plasmamembran und der Basalmembran der extrazellulären Matrix [12]. Diese molekulare Dystrophinachse stabilisiert die Faserperipherie während der Kontraktionszyklen und Faserdehnungen und verhindert somit potenzielle Schädigungen an der empfindlichen Zellmembranstruktur unter kontinuierlicher Belastung des Muskelgewebes.

Bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne kommt es durch die stark erniedrigte Konzentration des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes zu einer pathophysiologischen Destabilisierung der Muskelfasermembran. Mikroskopische Läsionen in der Plasmamembran führen dann zu einer Kette von physiologischen und biochemischen Störungen wie der elektromechanischen Entkopplung, dem proteolytischen Abbau von essenziellen Muskelproteinen und einem abgeschwächten Energiestoffwechsel. Ein hoher Grad von Muskelfaseruntergängen ist die Folge dieser sekundären Effekte [7]. Das typische myopathische Muster der X-chromosomalen Muskeldystrophie besteht aus Zyklen von Faserdegeneration und Faserregeneration, einem vermehrten Auftreten von zentralliegenden Kernen, starken Kalibervariationen und Fettvakatuwucherung. Somit erzeugt der Verlust von Dystrophin erhebliche strukturelle Umwandlungen im erkrankten Muskelgewebe und be-

wirkt im fortgeschrittenen Stadium eine reaktive Myofibrose (**Abb. 2**). Trotz des monogenetischen Charakters der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne ist die Ätiologie dieser neuromuskulären Erkrankung also hoch komplex in Bezug auf Sekundärschädigungen des Muskelgewebes [8]. Die systembiologische Anwendung von Hochdurchsatzverfahren zur Auftrennung des Skelettmuskelproteoms und die Verwendung von sensitiver Massenspektrometrie hat zur Identifizierung einer Vielzahl von veränderten Proteinen bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne geführt [13]. Neue vergleichende Untersuchungen haben auch entscheidend zu einem verbesserten Verständnis der Pathogenese der sekundären Myofibrose beigetragen.

Proteomanalyse der Myofibrose

Das Proteom ist definiert als die Gesamtheit der Proteine in bestimmten Zelltypen, Gewebearten oder Körperflüssigkeiten, welche in einer dynamischen Abhängigkeit von äusseren Einflüssen zu einem bestimmten Zeitpunkt vom Genom exprimiert werden. Individuelle Zellen, wie z. B. Skelettmuskelfasern, enthalten mehrere tausend verschiedene Arten von Proteinen mit ungleichen primären Peptidsequenzen und dynamischen posttranslationalen Modifikationen [14]. Diese Unterschiede verleihen individuellen Proteinen distinktive physikochemische und biologische Eigenschaften und ermöglichen

Hier steht eine Anzeige.

so ihre effiziente Auftrennung mithilfe von Gelelektrophorese und Flüssigkeitschromatographie. Die hohe Komplexität, die dynamische Expression und das hohe Molekulargewicht vieler Proteine der extrazellulären Matrix sowie die vielfältigen Interaktionen innerhalb der verschiedenen Schichten der extrazellulären Matrix machen die systematische Proteomanalyse der Myofibrose jedoch äußerst kompliziert [15].

Basierend auf der ursprünglichen Analyse der Sequenzdaten des menschlichen Genoms, welches die Existenz von ungefähr 400 mit der extrazellulären Matrix assoziierten Proteinen voraussagte, führte die detaillierte bioanalytische Erfassung von Adhäsionsproteinen und der extrazellulären Matrix mithilfe der Proteomforschung und der Bioinformatik zu einer Gesamtzahl von über 1000 Matrixproteinen [16]. Die Hauptkomponenten der Bindegewebsschichten im Endomysium, Perimysium und Epimysium sind Kollagene, Proteoglykane und eine Vielzahl von Glykoproteinen. Assoziierte Proteingruppen sind Proteinfaktoren im Sekret (wie der transformierende Wachstumsfaktor TGF und verschiedene Zytokine), regulierende Enzyme (wie die Matrix-Metalloproteasen MMP), matrixzelluläre Proteine (wie das Periostin), Mucine und Galektine [16].

Das bioanalytische Ziel mehrerer vergleichender Proteomstudien der bindegewebigen Durchsetzung der dystrophischen Skelettmuskulatur war die Etablierung von fibrosespezifischen Veränderungen in Zusammenhang mit einzelnen Matrixproteinen [17]. Die Kombination von differenzieller Proteinmarkierung mittels Sättigungslabeling und hochauflösender 2D-Gelelektrophorese hat zur Identifizierung von extrem hohen Kollagenmengen im dystrophischen Muskel geführt [18]. Dieser Befund wurde sowohl durch andere Proteomanalysen [19, 20] als auch mithilfe der vergleichenden Immunoblotanalyse und Fluoreszenzmikroskopie bestätigt [17]. Die starke Vermehrung von Kollagenfasern und anderer Kollagenisoformen und ihre Akkumulation um einzelne Muskelfasern, Gruppen von kontraktilen Einheiten und Faszikeln führen dann zu einer ausgedehnten Fibrose in

Pathologe 2017 · 38:21–29 DOI 10.1007/s00292-017-0265-1
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K. Ohlendieck · D. Swandulla

Molekulare Pathogenese der Fibrose bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Zusammenfassung

Die progrediente Myofibrose spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Die dystrophiebedingte Lückenbildung im Muskelgewebe erzeugt eine relativ unspezifische Umstrukturierung des umgebenden Mesenchyms. Der Anstieg an Bindegewebe und Fettgewebe führt zu einer progressiven Muskelschwäche und ist somit von zentraler Bedeutung für die zelluläre Pathogenese der Muskeldystrophie. Die systematische biochemische Analyse der Fibrose mithilfe der vergleichenden Proteomanalyse hat zur Identifizierung einer Vielzahl von extrazellulären Matrixproteinen geführt, welche indirekt an der Ausprägung

der Muskeldystrophie beteiligt sind. Eine erhöhte Konzentration wurde für Kollagen I, Kollagen IV, Kollagen VI, Periostin, Dermatotopontin, Fibronectin, Biglykan, Asporin, Decorin, Prolargin, Mimecan und Lumican etabliert. Basierend auf diesen Befunden können die identifizierten Matrixproteine nun biochemisch charakterisiert werden und ihre genaue pathophysiologische Rolle bei der Duchenne-Muskeldystrophie bestimmt werden.

Schlüsselwörter

Myofibrose · Kollagen · Periostin · Muskelproteom · Dystrophin

Molecular pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy-related fibrosis

Abstract

Progressive myofibrosis plays a key role in Duchenne muscular dystrophy. The dystrophic loss of contractile cells triggers a relatively nonspecific restructuring of the surrounding mesenchyme. The increase in connective and fatty tissue leads to muscular weakness and is therefore of critical importance for the cellular pathogenesis of muscular dystrophy. The systematic biochemical analysis of fibrosis using comparative proteomics has identified a number of extracellular matrix proteins that are indirectly involved in muscular dystrophy. An increased concentration

was established for collagen I, collagen IV, collagen VI, periostin, dermatopontin, fibronectin, biglycan, asporin, decorin, prolargin, mimecan and lumican. Based on these findings, the identified matrix proteins can now be characterized biochemically and their exact pathophysiological role in Duchenne muscular dystrophy determined.

Keywords

Myofibrosis · Collagen · Periostin · Muscle proteome · Dystrophin

späten Stadien der X-gebundenen Muskeldystrophie. Neben Kollagen I, Kollagen IV und Kollagen VI wurde eine erhöhte Konzentration bei einer Vielzahl von Komponenten der extrazellulären Matrix identifiziert, wie z. B. Periostin, Dermatotopontin, Fibronectin, Biglykan, Asporin, Decorin, Prolargin, Mimecan, und Lumican [21–24]. Der Anstieg dieser Proteine im Rahmen einer progredienten Myofibrose ist wahrscheinlich keine völlig unspezifische Reaktion auf die dystrophische Muskelschädigung, sondern wird durch bestimmte Signalmoleküle, Botenstoffe und Proteinmodifikationen

gesteuert oder zumindest modifiziert [4–6].

Neue pathobiochemische Erkenntnisse zur Myofibrose

Der Anstieg von verschiedenen Proteoglykanmolekülen und matrixzellulären Proteinen ist besonders in Bezug auf ein besseres Verständnis der komplexen Pathogenese der Fibrose sowie langfristig auch für eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Interesse. Eine Abnahme der Muskelkraft durch sekundäre Fibrosierung von Muskelgewebe tritt bei verschiedenen neuromuskulären Er-

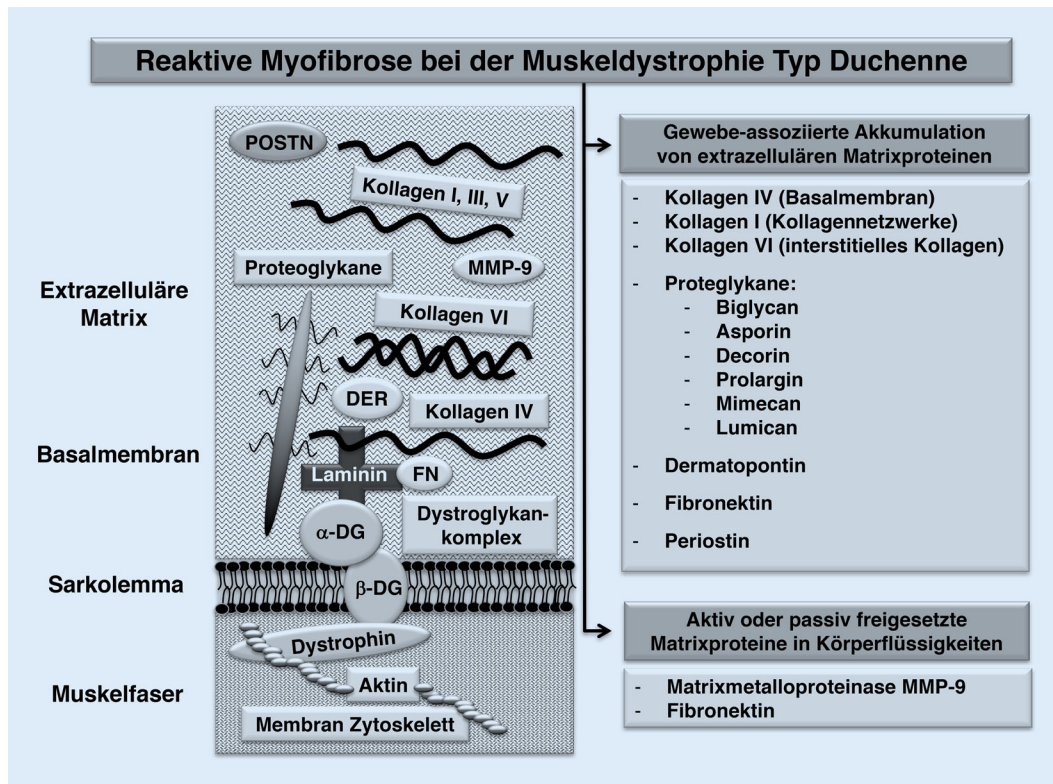


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung der extrazellulären Matrix und Auflistung veränderter Matrixproteine bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Das Diagramm veranschaulicht die molekulare Anordnung von Dystrophin und den dystrophinassoziierten Proteinen α/β -Dystroglykan (α/β -DG), welche eine stabilisierende Brücke zwischen dem Aktinmembranzytoskelett und dem Laminin der Basalmembran bilden. Neue Biomarkerkandidaten der Myofibrose sind das Periostin (POSTN), Fibronectin (FN), Dermotopontin (DER), die Matrix-Metalloprotease MMP-9, verschiedene Proteoglykane (Biglycan, Asporin, Decorin, Prolargin, Mimecan und Lumican) und Kollagene (Kollagen I, IV und VI), welche zukünftig als therapeutische Ziele oder für die Evaluierung von pathologischen Veränderungen des Bindegewebes bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne herangezogen werden können

krankungen auf. Im Fall der genetisch heterogenen Gruppe der Gliedergürtelmuskeldystrophien kommt es wie bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zu einer pathologischen Substitution der Muskulatur durch Fett- und Bindegewebe. Die Schwächung der Becken- und Schultergürtelmuskulatur beruht auf primären Defekten in einer großen Anzahl von Genen wie *SGCA/B/D/G*, *APN3*, *DYSF*, *POMT1/2* und *PLEC* [25]. Obwohl die Schwere der bindegewebigen Durchsetzung der erkrankten Muskelgruppen bei den meisten Formen der Gliedergürtelmuskeldystrophie nicht so hochgradig ist wie bei den Dystrophinopathien, spielt die Fibrose eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Kontraktionsschwäche und der Abnahme der Muskelmasse [26]. Vergleichende molekularbiologische und biochemische Analysen von Skelettmuskelbiopsien haben erhebliche Unterschiede in

krankheitsbedingten Konzentrationsänderungen der extrazellulären Proteoglykane Biglycan und Decorin bei verschiedenen Muskeldystrophien gezeigt [27]. Dieser Befund ist wahrscheinlich auf einen unterschiedlichen Grad der Destabilisierung der Plasmamembran und der kompensatorischen Umbildung der extrazellulären Matrix bei Dystrophinopathien und Gliedergürtelmuskeldystrophien zurückzuführen. Der experimentelle Gentransfer zur Wiederherstellung von β -Sarkoglykan konnte interessanterweise im Tierversuch eine Umkehr der fibrotischen Symptome bei der Gliedergürtelmuskeldystrophie vom Typ LGMD2E erzeugen [28]. Primärdefekte in den molekularen Komponenten des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes scheinen also eng mit sekundären Veränderungen in der extrazellulären Matrix verbunden zu sein. Daher könnten Proteoglykane und regulierende

Matrixproteine möglicherweise als neue therapeutische Ziele bei der Behandlung der Myofibrose dienen. Ein vielversprechender Kandidat ist das matrixzelluläre Protein Periostin, welches normalerweise nur in sehr geringen Mengen im adulten Skelettmuskel und Herzen vorkommt. Bei der embryonalen Muskelentwicklung, der Faserregeneration und bei der fibrotischen Gewebeumwandlung kommt es jedoch zu einem ausgeprägten Anstieg der Konzentration von Periostin [17]. Bei entwicklungsbiologischen Prozessen und physiologischen Adaptationen ist dieser Konzentrationsanstieg nur vorübergehend, bei der Myofibrose kommt es jedoch zu einer stabilen Hochregulation dieses Proteins [22]. Dieser Befund macht Periostin zu einem vielversprechenden neuen Indikator der Myofibrose im Zusammenhang mit progressiver Muskeldystrophie. Eine erhöhte Serumkonzentration von typi-

schen Matrixproteinen wurde weiterhin für die Isoform MMP-9 der Matrix-Metalloproteinase und das Fibronektin beschrieben [29, 30]. Der Anstieg dieser Proteine scheint mit dem Schweregrad der Muskeldystrophie zu korrelieren. Basierend auf den Befunden aus den Proteomanalysen verschiedener dystrophischer Muskeltypen und den festgestellten dynamischen Veränderungen der Proteinzusammensetzung in bestimmten Körperflüssigkeiten ergeben sich verschiedene Kollagene, Proteoglykane und matrixzelluläre Proteine als neue therapeutische Ziele (■ Abb. 3).

Fazit für die Praxis

- Die reaktive Myofibrose ist ein zentrales pathologisches Anzeichen bei der X-chromosomalen Muskeldystrophie.
- Die auf einem Mangel an Dystrophin beruhenden Muskelfaseruntergänge erzeugen eine zelluläre Anpassungsreaktion im Skelettmuskel. Dies führt neben der Fettvakatuwucherung zu einer bindegewebigen Auffüllung der dystrophiebedingten Gewebelücken.
- Es ist noch nicht eindeutig geklärt, ob diese Überreaktion des Bindegewebes relativ unspezifisch ist oder erheblich durch den Einfluss bestimmter Signalmoleküle und Proteinmodifizierungen gesteuert wird.
- In den letzten Jahren hat die vergleichende Proteomanalyse der Myofibrose viele neue interessante Proteinveränderungen bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne identifiziert. Dazu zählen die Matrixproteine Kollagen I, Kollagen IV, Kollagen VI, Periostin, Dermatopontin, Fibronektin, Biglykan, Asporin, Decorin, Prolargin, Mimecan und Lumican.
- Ausführlich charakterisierte Matrixproteine können gezielt zur verbesserten Einschätzung des Krankheitsverlaufs der Muskeldystrophie und der Erschließung neuer Therapieansätze (wie der Gentherapie, Stammzellentherapie oder Antisensetherapie) herangezogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. K. Ohlendieck

Muscle Biology Laboratory, Department of Biology, Maynooth University, National University of Ireland
Maynooth, Co. Kildare, Irland
kay.ohlendieck@nuim.ie

Danksagung. Die Autoren danken der Deutschen Duchenne-Stiftung *aktion benni & co e. V.*, Muscular Dystrophy Ireland und dem Irish Health Research Board für die finanzielle Unterstützung von Projekten zur Erforschung der molekularen Pathogenese der Muskeldystrophie.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Ohlendieck und D. Swandulla geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Mouw JK, Ou G, Weaver VM (2014) Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(12):771–785. doi:10.1038/nrm3902
2. Bönemann CG (2011) The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol* 101:81–96. doi:10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0
3. Bushby KM, Collins J, Hicks D (2014) Collagen type VI myopathies. *Adv Exp Med Biol* 802:185–199. doi:10.1007/978-94-007-7893-1_12
4. Lieber RL, Ward SR (2013) Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 4. Structural and functional consequences of skeletal muscle fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 305(3):C241–C252. doi:10.1152/ajpcell.00173.2013
5. Sun G, Haginoya K, Wu Y, Chiba Y, Nakanishi T, Onuma A, Sato Y, Takigawa M, Iinuma K, Tsuchiya S (2008) Connective tissue growth factor is overexpressed in muscles of human muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 267(2):48–56. doi:10.1016/j.jns.2007.09.043
6. Steinberger M, Föller M, Vogelgesang S, Krautwald M, Landsberger M, Winkler CK, Kasch J, Füchtbauer EM, Kuhl D, Voelkl J, Lang F, Brinkmeier H (2015) Lack of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 improves muscle force characteristics and attenuates fibrosis in dystrophic mdx mouse muscle. *Pflugers Arch* 467(9):1965–1974. doi:10.1007/s00424-014-1645-5

7. Flanigan KM (2014) Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin* 32(3):671–688. doi:10.1016/j.ncl.2014.05.002
8. Desguerre I, Mayer M, Leturcq F, Barbet JP, Gherardi RK, Christov C (2009) Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy: a marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 68(7):762–773. doi:10.1097/NEN.0b013e3181aa31c2
9. Klingler W, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Schleip R (2012) The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 31(3):184–195 (PMID:23620650)
10. Ohlendieck K (2013) Proteomforschung und molekulare Mechanismen bei Muskelerkrankungen und Muskelerkrankungen. *Nervenheilkunde* 32(6):389–394
11. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A (2003) Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2(12):731–740 (PMID:14636778)
12. Murphy S, Ohlendieck K (2015) The biochemical and mass spectrometric profiling of the dystrophin complexome from skeletal muscle. *Comput Struct Biotechnol J* 14:20–27. doi:10.1016/j.csbj.2015.11.002
13. Ohlendieck K (2015) Biomarkeridentifizierung und Anwendung bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne. *Nervenheilkunde* 34(1):77–82
14. Deshmukh AS, Murgia M, Nagaraj N, Treebak JT, Cox J, Mann M (2015) Deep proteomics of mouse skeletal muscle enables quantitation of protein isoforms, metabolic pathways, and transcription factors. *Mol Cell Proteomics* 14(4):841–853. doi:10.1074/mcp.M114.044222
15. Byron A, Humphries JD, Humphries MJ (2013) Defining the extracellular matrix using proteomics. *Int J Exp Pathol* 94(2):75–92. doi:10.1111/iep.12011
16. Naba A, Clauser KR, Ding H, Whittaker CA, Carr SA, Hynes RO (2016) The extracellular matrix: tools and insights for the “omics” era. *Matrix Biol* 49:10–24. doi:10.1016/j.matbio.2015.06.003
17. Holland A, Murphy S, Dowling P, Ohlendieck K (2016) Pathoproteomic profiling of the skeletal muscle matrixome in dystrophinopathy associated myofibrosis. *Proteomics* 16(2):345–366. doi:10.1002/pmic.201500158
18. Carberry S, Zwyer M, Swandulla D, Ohlendieck K (2012) Proteomics reveals drastic increase of extracellular matrix proteins collagen and dermatopontin in the aged mdx diaphragm model of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Med* 30(2):229–234. doi:10.3892/ijmm.2012.1006
19. Gardan-Salmon D, Dixon JM, Lonergan SM, Selsby JT (2011) Proteomic assessment of the acute phase of dystrophin deficiency in mdx mice. *Eur J Appl Physiol* 111(11):2763–2773. doi:10.1007/s00421-011-1906-3
20. Murphy S, Zwyer M, Mudegar RR, Henry M, Meleady P, Swandulla D, Ohlendieck K (2015) Concurrent label-free mass spectrometric analysis of dystrophin isoform dp427 and the myofibrosis marker collagen in crude extracts from mdx-4cv skeletal muscles. *Proteomics* 3:298–327
21. Carberry S, Zwyer M, Swandulla D, Ohlendieck K (2013) Application of fluorescence two-dimensional difference in-gel electrophoresis as a proteomic biomarker discovery tool in muscular dystrophy research. *Biology (Basel)* 2(4):1438–1464. doi:10.3390/biology2041438
22. Holland A, Dowling P, Meleady P, Henry M, Zwyer M, Mudegar RR, Swandulla D, Ohlendieck K (2015) Label-free mass spectrometric analysis of the

- mdx-4cv diaphragm identifies the matricellular protein periostin as a potential factor involved in dystrophinopathy-related fibrosis. *Proteomics* 15(13):2318–2331. doi:10.1002/pmic.201400471
23. Holland A, Henry M, Meleady P, Winkler CK, Krautwald M, Brinkmeier H, Ohlendorf K (2015) Comparative label-free mass spectrometric analysis of mildly versus severely affected mdx mouse skeletal muscles identifies annexin, laminin, and vimentin as universal dystrophic markers. *Molecules* 20(6):11317–11344. doi:10.3390/molecules200611317
 24. Murphy S, Henry M, Meleady P, Zwyer M, Mundegar RR, Swandulla D, Ohlendorf K (2015) Simultaneous pathoproteomic evaluation of the dystrophin-glycoprotein complex and secondary changes in the mdx-4cv mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Biology (Basel)* 4(2):397–423. doi:10.3390/biology4020397
 25. Wicklund MP, Kissel JT (2014) The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin* 32(3):729–749. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.005
 26. Thompson R, Straub V (2016) Limb-girdle muscular dystrophies – international collaborations for translational research. *Nat Rev Neurol* 12(5):294–309
 27. Zanotti S, Negri T, Cappelletti C, Bernasconi P, Canioni E, Di Blasi C, Pegoraro E, Angelini C, Ciscato P, PELLE A, Mantegazza R, Morandi L, Mora M (2005) Decorin and biglycan expression is differentially altered in several muscular dystrophies. *Brain* 128(11):2546–2555
 28. Pozsgai ER, Griffin DA, Heller KN, Mendell JR, Rodino-Klapac LR (2016) β -Sarcoglycan gene transfer decreases fibrosis and restores force in LGMD2E mice. *Gene Ther* 23(1):57–66. doi:10.1038/gt.2015.80
 29. Nadarajah VD, van Putten M, Chaouch A, Garrood P, Straub V, Lochmüller H, Ginjaar HB, Aartsma-Rus AM, van Ommen GJ, den Dunnen JT, 't Hoen PA (2011) Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker for monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromuscul Disord* 21(8):569–578. doi:10.1016/j.nmd.2011.05.011
 30. Martin CF, Hiller M, Spitali P, Oonk S, Dalebout H, Palmblad M, Chaouch A, Guglieri M, Straub V, Lochmüller H, Niks EH, Verschuuren JJ, Aartsma-Rus A, Deelder AM, van der Burgt YE, 't Hoen PA (2014) Fibronectin is a serum biomarker for Duchenne muscular dystrophy. *Proteomics Clin Appl* 8(3):269–278. doi:10.1002/prca.201300072

Masterplan Medizinstudium 2020

Gemeinsame Stellungnahme der Medizinstudierenden und der jungen Ärztinnen und Ärzte

Die Verbände der Medizinstudierenden und jungen Ärztinnen und Ärzte sehen mit großer Sorge, dass das Medizinstudium einseitig an symbol- und versorgungspolitischen Erwägungen ausgerichtet werden soll, die dem Wesen einer wissenschaftlich begründeten universitären Ausbildung widersprechen und die Überregulierung des Studiums verschärfen. Der Prozess des Masterplans muss genutzt werden, um Studieninhalte und die Lehrbedingungen von Grund auf zu modernisieren und qualitativ auszubauen.

Studieninhalte sollten aus sich heraus und wissenschaftlich begründet sein. Wir lehnen es daher kategorisch ab, dass die Zulassungs- und Ausbildungsbedingungen mit dem Ziel verändert werden, regionale und fachspezifische Versorgungsprobleme zu lösen. Dieser sich anbahnende Prinzipienbruch ist nicht nur untauglich, sondern gefährdet die Qualität der ärztlichen Ausbildung und letztlich auch die Qualität der Patientenversorgung in Deutschland.

Regionalen und fachspezifischen Versorgungsengpässen muss vor allem durch eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen begegnet werden. Eine gezielte Unterstützung der Niederlassung im ländlichen Raum, eine intensivere Förderung der ambulanten Weiterbildung und attraktive Stipendienprogramme für Studierende sind beispielsweise geeignete Maßnahmen, um auf Dauer dem Ärztemangel flächendeckend entgegenzuwirken. Die geplante „Landarztquote“, die vorsieht, dass Abiturientinnen und Abiturienten sich auf einen Tätigkeitsbereich und eine Region vertraglich festlegen, widerspricht dagegen grundlegend unserer freiheitlichen Gesellschaftsordnung und negiert, dass sich der Interessenschwerpunkt während des Medizinstudiums ändern kann. Wir sind sicher, dass Ärztinnen und Ärzte, die in einem freiheitlichen Rahmen ihren Tätigkeitsschwerpunkt selbst festlegen dürfen, der Versorgung unserer Bevölkerung am besten dienlich sind. Deshalb plädieren wir nochmals entschieden für den Erhalt der Wahlfreiheit im Praktischen Jahr (PJ), um eigenen fachlichen Interessen gezielt nachgehen und berufliche Entwicklungsmöglichkeiten ausloten zu können.

Schon jetzt können Medizinstudierende durch verschiedene Studienabschnitte sowie die Wahlmöglichkeit im PJ den ambulanten Versorgungsbereich kennenlernen. Das halten wir für gut und richtig. Die geplante Pflichtprüfung Allgemeinmedizin wird das Interesse an diesem Fach aber nicht stärken. Die Motivation der Studierenden, nach dem Studium ein bestimmtes Fachgebiet zu wählen, kann nur durch zusätzliche Anreize und verbesserte Arbeitsbedingungen gesteigert werden und nicht durch zusätzliche Pflichtabschnitte im PJ. Eine Politik, die zulasten einer guten ärztlichen Ausbildung geht, kann nicht im Interesse der Versorgung der Patientinnen und Patienten sein.

Daher rufen wir die politisch Verantwortlichen im Bund und in den Ländern dazu auf, im Rahmen der bevorstehenden Reform des Medizinstudiums praxistaugliche und an den Ausbildungserfordernissen orientierte Maßnahmen zu beschließen. Dementsprechend ist es erforderlich, dass wir an dem Prozess des Masterplans aktiv beteiligt werden, um gemeinsam ein zukunftsfähiges Medizinstudium zu gestalten.

Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland

Bündnis JUNGE ÄRZTE

Medizinstudierende und junge Ärztinnen und Ärzte im Hartmannbund

Medizinstudierende und junge Ärztinnen und Ärzte im Marburger Bund

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

